



«УТВЕРЖДАЮ»
Генеральный директор
ФГБУ «НМИЦ онкологии»
Минздрава России
академик РАН, д.м.н., профессор
_____ О.И. Кит

« 22 » апреля 2024 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации о научно-практической значимости диссертации Михайловой Елены Андреевны «Результаты риск-адаптированной нейробластомы у детей», представленной на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Актуальность темы выполненной работы

Нейробластома является наиболее распространенной экстракраниальной солидной опухолью детского возраста, на ее долю приходится от 8 до 10% всех онкологических заболеваний у детей. Данный вид образований обычно встречается у младенцев (средний возраст дебюта заболевания 18-22 месяцев), однако иногда они могут быть выявлены антенатально или сразу после рождения. Показатель заболеваемости составляет 0,85–1,2 случая на 100 000 детского населения в возрасте от 0 до 18 лет. Клинически нейробластома ведет себя крайне непредсказуемо: она может как спонтанно регрессировать, дифференцироваться в более доброкачественные варианты, так и приводить к летальному исходу в связи с бурным прогрессированием злокачественного процесса. В частности, у младенцев и детей до года опухоль может регрессировать спонтанно, тогда как у более старших пациентов образование может реверсировать из нейробластомы в доброкачественную ганглионеврому.

Примерно у половины пациентов, особенно у детей старше 1,5 лет с наличием генетических поломок процесс может прогрессировать, несмотря на интенсивное лечение.

Лечение зависит от стадии заболевания пациента, его возраста, распространения и локализации опухоли. Именно поэтому практика индивидуализированной терапии наиболее распространена в данном случае. Основная стратегия выстроена на риск-адаптированном лечении, зависящем от факторов риска, определяемых до начала терапии и включающем клинические и/или молекулярные характеристики опухолей. Сама модификация программы проводится, основываясь на эффективности лечения.

Текущие тенденции в противоопухолевом лечении нейробластомы включают более интенсивную химиотерапию с вторичной хирургической экстирпацией/частичной резекцией опухоли, миелоаблативную терапию с использованием возрастающих химиотерапевтических комбинаций с последующей аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток и модификаторы биологического ответа, которые вызывают дифференцировку опухоли и уменьшение опухолевого поражения костного мозга. В качестве одного из компонентов индивидуализированной терапии постепенно вводится и таргетная терапия - лечение, направленное на специфические гены, белки или тканевую среду опухоли, которые способствуют росту и выживанию злокачественных клеток. Этот тип лечения блокирует рост и распространение опухолевых клеток, ограничивая при этом повреждение здоровых клеток.

В связи с вышеизложенным, диссертационная работа Михайловой Елены Андреевны, посвященная улучшению результатов лечения у детей с нейробластомой путем модификации риск-адаптированной терапии, несомненно, представляется актуальной и своевременной.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационное исследование включены данные о 80 пациентах детского возраста с верифицированной нейробластомой различных локализаций, получавших лечение в условиях детского онкологического отделения Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации с 1997 по 2022 гг.

Научные положения, выводы и практические рекомендации, сформулированные в диссертационном исследовании Михайловой Е.А., имеют под собой аргументированное научное обоснование и опираются на глубокое знание данных современной литературы и результатов собственных исследований.

Диссертация построена по классическому типу, изложена на 151 странице машинописного текста, иллюстрирована 30 таблицами и 61 рисунками, включает введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главу собственных результатов, заключение, выводы и практические рекомендации. Библиографический указатель включает 82 современных отечественных и зарубежных источников. Данная диссертация четко структурирована и логически организована.

Целью исследования стала ретро- и проспективная оценка риск-адаптированной терапии у детей с нейробластомой, а также модификация лечения с интенсификацией консолидации и постконсолидации ремиссии в когорте пациентов, первично стратифицированных в группу высокого риска рецидива/прогрессирования.

Задачи диссертационного исследования четко сформулированы и полностью отражают поставленную цель. Диссертант в своем исследовании применил современные методологические подходы,

позволяющие в полном объеме достичь цели и решения поставленных задач.

Обоснованность научных положений подтверждена достаточным числом больных, адекватным объемом исследуемого клинического материала, комплексом скрупулезно проведенных исследований, выполненных на высоком методологическом уровне, и тщательным статистическим анализом полученных результатов.

Автором предложен тандемный режим высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических клеток, оценена безопасность его использования. Кроме того, в работе представлен первый опыт по использованию антиGD2 моноклональных антител в постконсолидации нейробластомы группы высокого риска.

Выводы информативны и соответствуют поставленным задачам, практические рекомендации исчерпывающе аргументированы и логично вытекают из полученных результатов.

Текст автореферата является кратким изложением текста диссертации и всецело отражает ее основные положения и результаты.

Достоверность и новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Достоверность полученных автором научных результатов обусловлена использованием современных и информативных методов исследования, достаточным объемом клинического материала (80 пациентов с нейробластомой), высоким методическим уровнем работы, тщательностью статистической обработки полученных результатов.

Новизна исследования не вызывает сомнений. Автором было доказано, что использование принципов риск-адаптированной терапии пациентов с нейробластомой позволяет оптимизировать программу лечения с ее деэскалацией в группе низкого риска рецидива/прогрессирования и интенсификацией этапов консолидации и постконсолидации в группе высокого риска рецидива/прогрессирования.

Усовершенствование методов сопроводительной терапии, приведшее к улучшению непосредственных результатов со снижением посттрансплантационной смертности, дает возможность рассматривать использование совокупного эффекта тандемного режима высокодозной полихимиотерапии с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток, при этом в режимах кондиционирования могут быть применены менее токсичные цитостатические препараты. Добавление в постконсолидацию ремиссии к дифференцировочной терапии 13-цис-ретиноевой кислотой пассивной иммунотерапии антиGD2 моноклональными антителами позволяет добиться синергизма противоопухолевого эффекта на минимальную остаточную опухоль и повысить показатели общей выживаемости с 30 до 80%.

Результаты диссертационного исследования опубликованы в 12 научных работах, из них 4 – в рецензируемых журналах, входящих в Перечень ВАК и индексируемых ведущими базами данных. Работа прошла апробацию на международных и российских конференциях.

Значимость полученных результатов для развития медицинской науки

Диссертационное исследование Михайловой Е.А. имеет как теоретическое, так и практическое значение и основано на системном подходе, что позволяет существенно расширить представления о ключевых моментах лечения нейробластомы у детей. Высокая эффективность и относительная простота применения практических рекомендаций, данных автором диссертационного исследования, позволяют использовать их в любом многопрофильном учреждении.

Рекомендации по использованию результатов и выводов, приведенных в диссертации

Полученные в диссертационном исследовании результаты и предложенные практические рекомендации могут быть внедрены в повседневную клиническую практику специализированных учреждений,

занимающихся диагностикой и лечением нейробластомы у детей. Фундаментальные теоретические положения могут быть использованы как в экспериментальной работе научно-исследовательских институтов, так и в научно-педагогической деятельности кафедр онкологии и кафедр смежного профиля (педиатрии, патологической анатомии, биохимии, патологической физиологии и др.) медицинских ВУЗов.

Замечания к работе

Принципиальных замечаний к структуре, форме, способам изложения и содержанию диссертационной работы Михайловой Е. А. нет. Небольшое количество орфографических, синтаксически-пунктуационных и стилистических ошибок не снижают впечатление о работе автора.

Заключение

Таким образом, диссертация Михайловой Елены Андреевны на тему «Результаты риск – адаптированной нейробластомы у детей», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, является самостоятельной, законченной, научно-квалифицированной работой, в которой на основании проведенных автором исследований, содержится новое научно-обоснованное решение актуальной научной задачи по улучшению результатов лечения детей с нейробластомой.

По объему выполненного исследования, новизне полученных результатов, актуальности работы диссертация удовлетворяет необходимым требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства РФ № 842 от 24 сентября 2013 года (в редакции от 25 января 2024 г. № 62), предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени кандидата наук, а ее автор Михайлова Елена Андреевна заслуживает присвоения ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия.

Диссертация Михайловой Е.А. «Результаты риск – адаптированной терапии нейробластомы у детей» рассмотрена, отзыв обсужден и одобрен на заседании отделения детской онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России «15» апреля 2024 г., протокол № 4.

Заведующая отделением детской онкологии
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,
д.м.н., проф.

 Ю.Ю. Козель

Подпись доктора медицинских наук, профессора
Козель Юлии Юрьевны ЗАВЕРЯЮ:

Ученый секретарь
ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России,
д.б.н., проф.

 Е.А. Дженкова

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИЦ онкологии» Минздрава России)
344037, Российская Федерация, Ростовская область, г. Ростов-на-Дону, 14-я линия, 63,
тел. +7(863)300-30-05, e-mail: onco-sekretar@mail.ru, сайт: www.rnioi.ru